

Prophylaxis of poisoning by organophosphorus choline esterase inhibitors, e.g. insecticides or nerve gases, using desoxypeganine as indirect parasymphaticomimetic agent free of undesirable side-effects

Publication number: DE19924951
Publication date: 2000-12-14
Inventor: HILLE THOMAS (DE); WESSLING WERNER (DE)
Applicant: LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)
Classification:
- **international:** A61K31/519; A61K31/519; (IPC1-7): A61K31/517
- **European:** A61K31/519
Application number: DE19991024951 19990531
Priority number(s): DE19991024951 19990531

Report a data error here

Abstract of DE19924951

A pharmaceutical formulation for the prophylaxis of (or pretreatment against) poisoning by organophosphorus choline esterase inhibitors comprises desoxypeganine (I) or its salt or derivative. Independent claims are included for: (i) the use of (I) (or its salt or derivative) for the preparation of a medicament for use as above and (ii) a prophylaxis or pretreatment method as above.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 24 951 A 1**

⑤① Int. Cl. 7:
A 61 K 31/517

②① Aktenzeichen: 199 24 951.2
②② Anmeldetag: 31. 5. 1999
④③ Offenlegungstag: 14. 12. 2000

DE 199 24 951 A 1

⑦① Anmelder:

LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626
Andernach, DE

⑦② Erfinder:

Hille, Thomas, Dr., 56567 Neuwied, DE; Wessling,
Werner, Dr., 56579 Rengsdorf, DE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:

Chem. Abstr. 100:132532E;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Pharmazeutische Formulierung mit Desoxypeganin zur Prophylaxe bzw. Vorbehandlung einer Vergiftung durch phosphororganische Cholinesterasehemmer

⑤⑦ Pharmazeutische Formulierung zur Prophylaxe bzw. Vorbehandlung einer Vergiftung durch phosphororganische Cholinesterasehemmer

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen zur Prophylaxe bzw. Vorbehandlung einer Vergiftung durch phosphororganische Cholinesterasehemmer, die Desoxypeganin, seine pharmazeutisch akzeptablen Salze oder Derivate des Desoxypeganins enthalten.

DE 199 24 951 A 1

DE 199 24 951 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Formulierung zur Prophylaxe bzw. Vorbehandlung einer Vergiftung durch phosphororganische Cholinesterasehemmer.

5 Mit der vorliegenden Erfindung sollen pharmazeutische Formulierungen zur Verfügung gestellt werden, die zur prophylaktischen Behandlung von Vergiftungen durch phosphororganische Cholinesterasehemmer geeignete Wirkstoffe in kontrollierter Weise freisetzen. Zu den phosphororganischen Cholinesterasehemmern gehören Ester von Phosphorsäurederivaten wie z. B. Nitrostigmin (= Diethyl-(4-nitrophenyl)-thiophosphat, besser unter den Bezeichnungen Parathion oder E 605) bekannt, aber auch Tabun sowie die Phosphonsäurederivate Sarin, Soman und VX.

10 Cholinesterasehemmende Phosphorsäureester werden unter anderem in der Landwirtschaft als Insektizide eingesetzt. Da sie auch für Menschen toxisch sind, besteht eine grundsätzliche Gefahr für Leib und Leben von Mitarbeitern im agrikulturellen Bereich; dies um so mehr, als diese organischen Phosphorsäureester auch über die Haut aufgenommen werden können. Gegenüber den Insektiziden zeichnen sich die zu den sogenannten Nervenkampfstoffen zählenden Verbindungen Tabun, Sarin, Soman und VX durch eine besonders hohe Toxizität aus. Alle dieser Verbindungen sind mehr oder
15 weniger starke Hemmstoffe der Acetylcholinesterase, eines Enzyms, das physiologischerweise die Wirkung der an bestimmten Nervenendigungen freigesetzten Überträgersubstanz Acetylcholin beendet. Die Mehrzahl der durch Cholinesterasehemmer verursachten Vergiftungssymptome ist durch eine Überschwemmung mit körpereigenem Acetylcholin bedingt.

Die medikamentöse Grundbehandlung einer solchen Vergiftung besteht in der Verabreichung des Parasympathikolytikums Atropin, wodurch die überschüssenden muskarinischen Acetylcholin-Wirkungen (z. B. Sekretionssteigerung in den Atemwegen, Bronchospasmus, Hemmung des zentralnervösen Atemantriebs) blockiert werden. Zur Normalisierung der überschüssenden nikotinischen Acetylcholin-Wirkungen (z. B. Hemmung der Erregungsübertragung an den Synapsen motorischer Nerven zur Atem- und übrigen Skelettmuskulatur bis zur vollständigen peripheren Muskellähmung) steht kein geeigneter Antagonist zur Verfügung. Die peripher ausgelöste Muskellähmung lässt sich nur mit Oximen wie
25 z. B. Pralidoxim (PAM) oder Obidoxim (Toxogonin TM) aufheben, deren Wirkungsmechanismus in einer Reaktivierung der gehemmten Acetylcholinesterase besteht.

Einige phosphorische Cholinesterasehemmer zeichnen sich dadurch aus, daß sie nach Anlagerung an die Acetylcholinesterase Alkylreste abspalten, wodurch sich die Bindung stabilisiert. ("Alterung"). Der gealterte Esterase-Hemmstoff-Komplex läßt sich durch Oxime nicht reaktivieren. Bei Vergiftungen mit dem Nervenkampfstoff Soman tritt die Alterung
30 bereits nach 2 bis 5 Minuten ein. Die Therapie mit Atropin und Oximen ist bei der Soman-Vergiftung völlig unzureichend. Die Wirksamkeit von Atropin und Oximen kann jedoch durch Vorbehandlung mit indirekten Parasympathikomimetika, z. B. Carbaminsäureester wie Pyridostigmin und Physostigmin wesentlich verbessert werden. Carbaminsäureester hemmen die Acetylcholinesterase in ähnlicher Weise wie Phosphorsäureester. Die Bindung ist allerdings kurzfristiger und voll reversibel. Für die Schutzwirkung von Carbamaten dürfte ausschlaggebend sein, daß sie in geeigneter Dosierung einen Teil der Acetylcholinesterase hemmen und damit dem Zugriff der stärker und anhaltend hemmenden Phosphor- und Phosphonsäureester entziehen, wenn die Vorbehandlung rechtzeitig erfolgte.

Auch die Behandlung einer Vergiftung durch phosphororganische Insektizide erfordert in jedem Fall ärztliche Betreuung, die rasch eingeleitet werden muß. Weil rasche ärztliche Hilfe im Falle von Erntearbeitern nicht immer gegeben ist, besteht Bedarf an Medikamenten, die prophylaktisch einer Intoxikation entgegenwirken. Der Einsatz von Carbaminsäureestern für diesen Zweck ist beschrieben (Leadbeater, L. Chem. in Brit. 24, 683, 1988). Gleiches gilt für die Wirksamkeit von Carbaminsäureestern zur Vorbehandlung einer Soman-Vergiftung im Tierexperiment (Fleischer, J. H., Harris, L. W. Biochem. Pharmacol. 14, 641, 1965, Berry, W. K., Davies, D. R. Biochem. Pharmacol. 19, 927, 1970). Prophylaktisch anzuwendende Arzneimittel dürfen in wirksamer Dosierung Reaktionsvermögen und Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigen. Die therapeutische Breite der Carbaminsäureester ist allerdings gering. Mit Physostigmin läßt sich zwar eine
45 höhere Schutzwirkung erreichen als mit Pyridostigmin, die Nebenwirkungen sind jedoch höher. Nachteilig an dieser Vorbehandlung ist also die niedrige therapeutische Breite der Carbamate.

DE-OS 41 15 558 beschreibt ein prophylaktisches Antidot, bestehend aus einer Kombination aus Pyridostigmin oder Physostigmin und N-methyl-4-piperidyl-1-phenylcyclopentancarboxylat-Hydrochlorid oder Arpenal, Sycotrol, Carniphen oder Benaktyzin und zusätzlich zwingend einem Tranquillizer, nämlich Diazepam oder Clonazepam. Die unerwünschten Wirkungen von Physostigmin oder Pyridostigmin lassen sich daher nicht allein durch die aufgezählten Parasympathikolytika unterdrücken, weshalb zusätzlich Tranquillizer gegeben werden, deren Nebenwirkungsprofil ebenfalls problematisch ist. DE-OS 43 42 173 beschreibt die Kombination von Parasympathicolytica mit -mimetika. Nachteilig an dieser Behandlung ist der hohe Preis dieser Medikamente und die Notwendigkeit beide Arzneistoffe exakt zu steuern.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die prophylaktische Gabe von indirekten Parasympathikomimetika in einer
55 Dosierung zu ermöglichen, die einen ausreichenden Schutz gegen phosphororganische Cholinesterasehemmer ohne unerwünschte Begleiterscheinungen bewirkt. Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch eine pharmazeutische Formulierung mit Desoxypeganin seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze, vorzugsweise Säureadditionssalze, oder einem seiner Derivate. Diese Lösung ist um so erstaunlicher, als erfindungsgemäß gezeigt werden kann, daß das Desoxypeganin nicht nur die Schutzwirkung ermöglicht, sondern die unerwünschten Wirkungen des Parasympathikomimetikums bei diesem Therapiezweck nicht aufweist. Desoxypeganin ist ein in der westlichen Welt bisher wenig beachtetes Alkaloid einfacher Struktur, das in seiner Wirkung dem bekannten, aber relativ toxischen Tetrahydroacridin nahesteht, aber eine vergleichsweise hohe therapeutische Breite aufweist.

Säuren, die zur Salzbindung herangezogen werden können, sind anorganische Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder organische Säuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Malonsäure, Oxalsäure, Fumarsäure, Adipinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure.
65

Arzneiformen, die Wirkstoffe kontrolliert freisetzen, sind im Stand der Technik bereits bekannt. Die Verabreichung pharmazeutisch wirksamer Verbindungen mittels solcher Formulierungen kann oral oder anderweitig, z. B. parenteral er-

DE 199 24 951 A 1

folgen.

Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung geeigneten Formulierungen zur oralen Verabreichung sollen kurz beschrieben werden. In einer solchen Formulierung ist der pharmazeutische Wirkstoff in einer semiperablen Membran eingekapselt, wie z. B. in Zelluloseacetat. Mit einem Bohrer oder einem Laserstrahl wird in das Kapselmateriale ein winziges Loch gebohrt. Im Magen-Darm-Trakt des Patienten wird durch das Kapselmateriale Wasser absorbiert. Der pharmazeuti- 5
sche Wirkstoff wird durch osmotischen Druck in der gewünschten, allmählichen, konstanten und kontrollierten Weise durch die kleine Öffnung getrieben. Solche Systeme sind in den US-Patenten 3 760 805, 3 760 806, 3 764 984, 3 845 770, 3 916 899 und 3 987 790 beschrieben. In diesen Systemen können die pharmazeutischen Wirkstoffe in fester Form oder absorbiert an Ionenaustauscher-Harzen vorliegen.

Ein anderes System zur oralen Verabreichung gemäß der vorliegenden Erfindung wird von Sheth und Leeson im US-Patent 4 137 300 beschrieben. Dieses Patent beschreibt eine Formulierung, die eine Wachsmatrix enthält. 10

Desoxypeganin wird gemäß der vorliegenden Erfindung mittels entsprechender Formulierung auf passende und geeignete Weise verabreicht. Es kann z. B. in Lösung oder als Suspension verabreicht werden. Das Lösungs- oder Suspensionsmedium kann wässrig oder organisch sein. Geeignete Lösungs- oder Suspensionsmedien für Desoxypeganin oder seine Derivate sind z. B. Wasser, Silikonfluid oder Mineralöl. 15

Um die Verabreichung einer Verbindung mittels einer Formulierung wie vorstehend beschrieben zu vereinfachen, kann dem System ein Fließverbesserer zugesetzt werden. Einige geeignete Fließverbesserer für orale Formulierungen umfassen beispielsweise Polyethylenglykol, Hydroxypropylmethylcellulose und Zucker.

Formulierungen, die zur Applikation von Wirkstoffen in Frage kommen, sind solche, die eine Depotwirkung des Wirkstoffes gestatten. Hierbei wird die Formulierung als Injektionslösung auf nicht wässriger Grundlage appliziert. Die möglichen Lösungsmittel sind dem Fachmann bekannt. Ohne die Erfindung einzuschränken, seien als Beispiele die vegetabilischen Öle erwähnt, die einzelne Pharmakopöen vorschreiben. Erdnussöl, Olivenöl, Mandelöl, Sonnenblumenöl, Sojabohnenöl und Sesamöl stehen im Vordergrund. Rizinusöl zeigt oftmals eine besonders günstige Löslichkeit für Arzneimittel, daneben sind auch Öle tierischen Ursprungs geeignet. 20

Die Öle sind physiologisch indifferent und gut verträglich. Voraussetzung hierfür ist, daß sie besonders gereinigt sind und niedrige Säure- und Peroxidzahlen aufweisen. Da eine intravenöse Applikation wegen der fehlenden Mischbarkeit mit dem Blutserum nicht möglich ist und zur Lungenembolie führen kann, ist lediglich ihre Anwendung für intramuskuläre und subkutane Injektionspräparate möglich. Ölige Lösungen und Suspensionen verbleiben recht lange am Ort der Applikation (oft bis zu 1 Monat) und geben die Wirkstoffe protahiert frei. 25

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert: 30

Tierexperimentelle Wirksamkeitsprüfung

Gegenüber einer Somanvergiftung an Meerschweinchen wurde die Schutzwirkung von Pyridostigmin und Physostigmin allein sowie in Kombination mit Scopolamin untersucht. Jeweils 6 bis 10 Tiere erhielten 24 h vor der Soman-Belastung ein Pyridostigmin (3 cm \times 2/kg)- oder Physostigmin-Hauptpflaster (1,5 cm \times 2/kg). Nach 24stündiger Anwendung des Physostigmin- Hauptpflasters wurden Plasmakonzentrationen von 0,9 \pm 0,3 ng/ml (Mittelwert \pm SEM; n = 4) gemessen. Die Cholinesteraseaktivität im Gesamtblut war bei Anwendung des grösseren Pyridostigmin-Hauptpflasters um 38 \pm 4% gehemmt, bei Anwendung des kleineren Physostigmin-Hauptpflasters um 48 \pm 10%. Zur Prüfung der zusätzlichen Schutzwirkung von Scopolamin wurde entweder ein handelsübliches transdermales therapeutisches System (Scopoderm TM TTS) angewendet oder den Tieren wurden osmotische Minipumpen (Alzet TM) mit einer Freisetzungsrate von 9 bis 10 ng Scopolaminhydrobromid pro kg Körpergewicht und Stunde Subkutan implantiert. Die nach Anwendung des Pyridostigmin- bzw. Physostigminhauptpflasters und Soman-Belastung mit 1,5 LD₅₀ intramuskulär erzielten Ergebnisse zeigt Tabelle 1. 35

Die Physostigmin-Vorbehandlung ist nicht nur bei einer Soman- sondern auch bei einer Sarin-Vergiftung wirksam: Nach transdermaler Physostigmin-Scopoderm TM-TTS-Vorbehandlung und Belastung mit 1,5 LD₅₀ Sarin überlebten 9 von 10 Meerschweinchen ohne zusätzliche Postexpositionstherapie. 45

In einer zusätzlichen Versuchsreihe an Meerschweinchen wurde die Wirksamkeit der Physostigmin-Vorbehandlung mit und ohne Scopolamin gegenüber Soman bei zusätzlicher Postexpositionstherapie mit Atropinsulfat sowie Obidoximchlorid anhand des Wirksamkeitsindex (protective ratio = Quotient aus LD₅₀ mit Behandlung und LD₅₀ ohne Behandlung) ermittelt (Tabelle 2). 50

Daneben wurde anderen Tieren mittels Infusionspumpe, einem sogenannten Prefusorsystem, eine 1%-ige wässrige Desoxypeganin.HCl Lösung verabreicht.

Tabelle 1 55

Schutzwirkung verschiedener Vorbehandlungen bei Meerschweinchen gegenüber einer Belastung von 1,5 LD₅₀ Soman i. m. ohne zusätzliche Postexpositionstherapie

Vorbehandlung	Letalität (24 h)	
keine	10/10	
Pyridostigmin transdermal (3 cm ² /kg)	6/6	
Pyridostigmin transdermal (1,5 cm ² /kg) + Alzet®-Scopolamin 10 ng kg ⁻¹ h ⁻¹	5/6	
Pyridostigmin transdermal (1,5 cm ² /kg)	6/20	65
Pyridostigmin transdermal (1,5 cm ² /kg) + Alzet®-Scopolamin 9 ng kg ⁻¹ h ⁻¹	0/10	

DE 199 24 951 A 1

Vorbehandlung
Physostigmin transdermal (1,5 cm²/kg) + Scopoderm®-TTS

Letalität (24 h)
1/10

Tabelle 2

Wirksamkeit der Physostigmin- bzw. kombinierten Physostigmin-Scopolamin-Vorbehandlung bei Meerschweinchen gegenüber Soman-Belastung und zusätzlicher Postexpositionstherapie mit Atropinsulfat und Obidoximchlorid (jeweils 10 mg/kg Körpergewicht i. m. 1 m in nach Soman)

Vorbehandlung	Wirksamkeitsindex *) (Vertrauensgrenzen)
Pyridostigmin transdermal (1,5 cm ² /kg)	3,45 (3,00 ; 3,95)
Pyridostigmin transdermal (1,5 cm ² /kg) + Alzet®-Scopolamin 4,5 ng kg ⁻¹ h ⁻¹	3,70 (3,65 ; 4,50)

LD₅₀ mit Behandlung

*) Wirksamkeitsindex =

LD₅₀ mit Behandlung

Für die kombinierte Vorbehandlung mit transdermalem Physostigmin und Scopoderm TM TTS ohne Postexpositionstherapie ergaben sich in Versuchsreihen mit zwei unterschiedlichen Physostigmin-Formulierungen Wirksamkeitsindizes von 2,11 (1,71; 2,60) bzw. 2,27 (1,86; 2,79).

Die Pharmakokinetik von transdermal verabreichtem Physostigmin und Scopolamin wurde an Schweinen untersucht. Innerhalb von 56 h stieg die Plasmakonzentration auf ein Plateau an, das über 72 h aufrecht erhalten blieb. Für Wirksamkeitsprüfungen an Schweinen gegenüber intravenöser Soman-Belastung wurden Physostigmin-Hauptpflaster (0,5 cm × 2/kg) verwendet, die nach 48 h zu Plasmakonzentrationen von 1,1 ± 0,1 ng/ml (16 ± 3% Hemmung der Cholinesteraseaktivität im Gesamtblut) führten. Mit Scopoderm TM-TTS wurden Scopolamin-Konzentrationen im Plasma von 0,18 ± 0,06 ng/ml (n = 9) nach 24 h erreicht. Gegenüber einer Belastung mit 2,5 LD₅₀ Soman ergaben sich ohne zusätzliche Postexpositionstherapie folgende Befunde (Tabelle 3)

Tabelle 3

Schutzwirkung der Physostigmin- bzw. Physostigmin-Scopolamin-Vorbehandlung bei Schweinen gegenüber einer Belastung mit 2,5 LD₅₀ Soman i. v. ohne zusätzliche Postexpositionstherapie.

Vorbehandlung	Letalität	mittlere Erholungszeit *) (min)
Scopoderm® TTS	4 / 4	—
Physostigmin transdermal (0,5 cm ² /kg)	1 / 4	146
Physostigmin transdermal (0,5 cm ² /kg) + Scopoderm® TTS	2 / 5	29

*) Erholungszeit = Zeit, bis die überlebenden Tiere stehen und laufen können.

Wurden Schweine nach transderraler Physostigmin-Scopolamin-Vorbehandlung nicht mit 2,5 LD₅₀, sondern mit 4 LD₅₀ Soman i. v. belastet und wurde 20 s später eine Postexpositionstherapie durchgeführt (0,5 mg Atropinsulfat sowie 3 mg Obidoximchlorid/kg Körpergewicht i. m.), überlebten 3 von 5 Tieren, wobei die überlebenden höhere Physostigmin-

DE 199 24 951 A 1

und Scopolamin-Konzentrationen aufwiesen als die Nicht-Überlebenden. Enthielt die Postexpositionstherapie zusätzlich Loprazolam (0,2 mg/kg i. m.) überlebten alle 5 Tiere, die Erholung war allerdings bei 2 Tieren unzureichend, was die Nachteile der Benzodiazepingabe exemplarisch darstellt. Wurde den Tieren Desoxypeganin.HCl als 1%-ige wäßrige Lösung infundiert (5 mg/kg Körpergewicht/h), überlebten 4 von 5 Tieren sogar eine 4 LD₅₀ i. v.

Die Erholungszeit der Tiere war kürzer als bei denen der Vergleichsbeispiele, was die Verträglichkeit von Desoxypeganin untertreicht. 5

Damit sind die Vorteile gegenüber dem Stand der Technik belegt, denn Desoxypeganin kann ohne zusätzliche Medikamentengabe, etwa Benzodiazepine oder Sympatholytika, gegeben werden.

Patentansprüche 10

1. Pharmazeutische Formulierung zur Prophylaxe bzw. Vorbehandlung einer Vergiftung durch phosphororganische Cholinesterasehemmer, **dadurch gekennzeichnet**, dass diese Desoxypeganin, seine pharmazeutisch akzeptablen Salze oder Derivate enthält.
2. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese in einer Darreichungsform für eine orale Applikation für Desoxypeganin vorliegt. 15
3. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese in einer Darreichungsform für eine parenterale Applikation für Desoxypeganin vorliegt.
4. Pharmazeutische Formulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer Darreichungsform vorliegt, die eine Depotwirkung für Desoxypeganin aufweist. 20
5. Verwendung von Desoxypeganin, seinen pharmazeutisch akzeptablen Salzen oder Derivaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Vergiftungen mit phosphororganischen Cholinesterasehemmern.
6. Verfahren zur Prophylaxe bzw. Vorbehandlung einer Vergiftung durch phosphororganische Cholinesterasehemmer gekennzeichnet durch Verabreichung von Desoxypeganin, seinen pharmazeutisch akzeptablen Salzen oder Derivaten in einer wirksamen Menge. 25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -